

? t s1/3,ab/all
1/3,AB/1 (Item 1 from file: 351)
DIALOG(R)File 351: Derwent WPI
(c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0000335020

WPI Acc no: 1970-07616R/

Liquid vapour separator and cryogenic liquid - converter

Patent Assignee: TRW INC (THOP)

Patent Family: 2 patents, 2 countries

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
US 3492793	A	00000000	US 1967690844	A	19671215	197006	B
DE 1919307	A	00000000	DE 1919307	A	19690411	197103	E

Alerting Abstract US A

Liquid-vapour separators incorporate a porous partition, made of micronic screen, sintered bronze or other suitable material, which is permeable to liquid but not to vapour. The equipment has a double-walled Dewer vessel, within which an inner chamber is defined by one porous vapour-barrier, and an outer venting chamber defined by a second such barrier. Vapour and gas are vented by means of a valve. The equipment is suitable for the storage and conversion of cryogenic liquids carried, e.g. in space-craft for life support purposes.

Basic Derwent Week: 197006

DEUTSCHES PATENTAMT

Deutsche Kl.: 12 p, 10/01
30 h, 2/36 ⑩

Offenlegungsschrift 1919 307

 ⑪

Aktenzeichen: P 19 19 307.8

 ⑫

Anmeldetag: 11. April 1969

 ⑬

Offenlegungstag: 14. Januar 1971

Ausstellungsriorität: —

 ⑭

Unionspriorität

 ⑮

Datum:

 ⑯

Land:

 ⑰

Aktenzeichen:

 ⑲

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Nucleosiden

 ⑳

Zusatz zu: —

 ㉑

Ausscheidung aus: —

 ㉒

Anmelder: Schering Aktiengesellschaft, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

Vertreter: —

 ㉓

Als Erfinder benannt: Niedballa, Dr. U.; Vorbrüggen, Dr. H.; 1000 Berlin

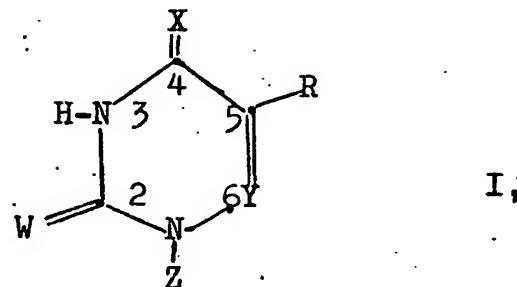
Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960);
Prüfungsantrag gemäß § 28b PatG ist gestellt

1919307

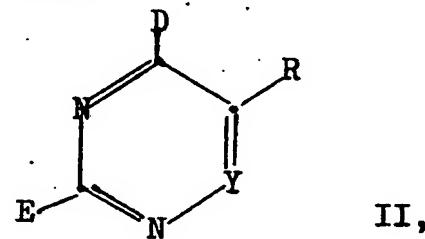
10. April 1969

Verfahren zur Herstellung von Nucleosiden

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, ein Halogenatom, eine Nitro- oder Nitrilgruppe, W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, X ein Sauerstoffatom oder die Gruppe N-B (mit B in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen), Y ein Stickstoffatom oder die Gruppe CH und Z einen geschützten Zuckerrest bedeuten, dadurch gekennzeichnet daß man das 1-Acyl- bzw. 1-O-Alkylderivat des geschützten Zuckers mit Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R und Y die oben genannte Bedeutung besitzen, D einen silylierten O- oder N-B-Rest, worin B dasselbe wie oben bedeutet, oder eine niedere Alkoxygruppe und E einen silylierten O- oder S-Rest oder eine niedere Alkoxygruppe bedeuten, in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators umgesetzt.

1919307

Als Zuckerreste sind insbesonders die von Ribose, Desoxyribose, Arabinose und Glucose zu nennen.

Zweckmässigerweise werden alle freien Hydroxygruppen der Zucker
geschützt. Als Zuckerschutzgruppen für die $\text{I}-\overset{\text{O}}{\text{Acyl}}$ - bzw. $\text{I}-\overset{\text{O}}{\text{C-Alkyl}}$ -
derivate der Zucker kommen vorzugsweise die Benzoyl-, α -Chlorbenzoyl-,
Acetyl-, p -Nitrobenzoyl-, p -Toluyl- und Benzylgruppe in Frage.

Unter den Silylresten, die für die Reaktion geeignet sind, sind die
Trialkylsilylreste - vor allem der Trimethylsilylrest - hervorzu-
heben.

Als Friedel-Crafts-Katalysatoren eignen sich alle bekannten Lewis-
Säuren, besonders Zinntetrachlorid und Zinkchlorid sowie Gemische
derselben.

Die Reaktion kann in den meisten gängigen Lösungsmitteln durchge-
führt werden, z.B. in Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlen-
wasserstoffen (wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlen-
stoff, Chlorbenzol), Schwefelkohlenstoff oder Dimethylformamid.

Ganz besonders geeignet sind Dichloräthan und Acetonitril. Die
Umsetzung kann bei Raumtemperatur oder höheren Temperaturen, vor-
zugsweise bei $0 - 150^\circ \text{C}$, durchgeführt werden. Die Reaktionsteil-
nehmer werden im allgemeinen in annähernd äquimolekularer Menge in
die Reaktion eingesetzt, die Silylverbindung wird jedoch häufig in
geringen Überschuss angewendet. Die Reaktion ist im allgemeinen
bei Temperaturen von 20°C nach 12 Stunden beendet.

Es ist bekannt (Y.Furukawa, M.Honjo, Chem. Pharm. Bull. 16, 1076
(1968)), dass man Purine mit den oben genannten Zuckerderivaten
mit Hilfe von Friedel-Crafts-Katalysatoren zu den entsprechenden
N-Glykosiden umsetzen kann. Hingegen versagt diese Reaktion bei
Uracilen und Cytosinen und den genannten Zuckerderivaten völlig.

009883/2196

1919307

Es ist daher überraschend, dass sich die Verbindungen der allgemeinen Formel II mit den oben genannten Zuckerderivaten in glatter Reaktion und in sehr guten Ausbeuten in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren, wie SnCl_4 oder ZnCl_2 , zu den entsprechenden N^1 -Glykosiden umsetzen lassen.

Es ist weiter sehr bemerkenswert, dass die gebildeten Glykoside fast ausschliesslich die β -Konfiguration besitzen. Das ist deshalb sehr vorteilhaft, weil nur die β -Glykoside eine biologische Wirkung besitzen. Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltenen Glykoside brauchen also nicht in komplizierter Weise in die Anteile getrennt zu werden.

Die Ausbeuten, die man bei der Durchführung des neuen Verfahrens erhält, liegen im allgemeinen höher als bei den bisher bekannten Verfahren. Im Durchschnitt sind die Ausbeuten doppelt so hoch. Hinzu kommt, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach dem neuen Verfahren wesentlich einfacher herstellbar sind, da bei diesem Syntheseweg die stabilen geschützten Zucker nicht in ihre empfindlichen Halogenderivate überführt werden müssen.

Die nach dem neuen Verfahren hergestellten Verbindungen besitzen cytotoxische, antivirale und enzymhemmende Eigenschaften.

1919307

Beispiel 12',3',5'-Tri-O-benzoyl-6-aza-uridin

2,5 g (5mmol) 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-Acetylribose wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan gelöst und mit 6,25 mMol der Bissilylverbindung des 6-Azauracils in 5,54 ml absolutem Benzol versetzt. Nach Zugabe von 0,4 ml SnCl_4 (3,6mmol) wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde in 50 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung gegossen, mit 50 ml Dichloräthan verdünnt und durch Kieselgur gesaugt. An Stelle des Dichloräthans kann auch CH_2Cl_2 , CHCl_3 oder Essigsäureäthylester verwendet werden. Die klare organische Phase wurde abgetrennt über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Es blieben 2,7 g eines fast weißen kristallinen Rückstandes. Nach Umkristallisieren aus Äthanol wurden 2,6 g weiße Nadeln erhalten (92 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 192-194° C.

Beispiel 22',3',5'-Tri-O-benzoyl-5-äthyl-uridin

4,27 g 1-Acetyl-tri^Obenzoylribose (8,4mmol) 3,0 g Bissilylverbindung des 5-Äthyluracils (10,5 mmol) 0,71 ml SnCl_4 (6mmol) in Dichloräthan (150 ml) wurden 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt und wie in Beispiel 1 angegeben aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 4,7 g (95 % der Theorie) weiße Prismen vom Schmelzpunkt 159 - 160° C.

Beispiel 32'Desoxy-3',5'-di-O-toluyl-6-aza-uridin

1,91 g (5 mmol) 1-O-Methyl-2-desoxy-3,5-di-toluyl-ribose wurde in 40 ml absolutem Dichloräthan gelöst und mit 6,25 mMol der Bissilylverbindung des 6-Azauracils in 5,54 ml absolutem Benzol versetzt.

009883 / 2196

- 5 -

BAD ORIGINAL

1919307

Nach Zugabe von 0,42 ml SnCl_4 in 30 ml absolutem Dichloräthan wurde 5 Stunden bei 50° C gerührt. Nach dem Erkalten wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Der Rückstand (2,5 g Öl) wurde in wenig Chloroform gelöst und das Nucleosid mit Pentan gefällt. Die Behandlung wurde mit dem Nucleosid wiederholt. Das Nucleosid wurde in Äthanol gelöst, mit Aktivkohle geklärt und zur Kristallisation angesetzt. Es kristallisierten 0,5 g weisse Nadeln (20,5 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 178 - 179° C.

Beispiel 4

2-Thio-2',3',5'-tri-O-benzoyl-uridin

2,6 g (5,16 mMol) l-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzoyl-ribose in 70 ml absolutem Dichloräthan 6,25 mMol Bissilylverbindung des 2-Thiouracils wurden in 5,3 ml absolutem Benzol gelöst und mit 0,42 ml SnCl_4 (6,25 mMol) in 20 ml absolutem Dichloräthan 24 Stunden bei Raumtemperatur (oder 5 Stunden bei 50°C) gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog Beispiel 1. Nach Kristallisation des Rohproduktes aus Äthanol wurden 1,21 g weisse Nadeln (41 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 104 - 106° C erhalten.

Beispiel 5

2-Thio-5-cyano-2',3',5'-tri-O-benzoyl-cytidin

2,6 g l-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-ribose (5,16 mMol) wurden in 60 ml absolutem Dichloräthan gelöst und mit 6,25 mMol Bissilylverbindung des 2-Thio-5-cyano-cytosins in 10,8 ml absolutem Benzol versetzt. Nach Zugabe von 0,84 ml SnCl_4 (7,2 mMol) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

1919307

Die Aufarbeitung erfolgte gemäss Beispiel 1.

Der Rückstand wurde in CHCl_3 gelöst und das Nucleosid mit Pentan gefällt. Nach erneutem Umfällen wurde es in Aceton gelöst, mit Aktivkohle geklärt und nach Zusatz von Cyclohexan kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Benzol wurden 1,1 g feinkristallines Material (36,4 % der Theorie) vom Schmelzpunkt $130 - 135^\circ \text{C}$ erhalten.

Beispiel 6

1-(β '-Desoxy- $3'$, $5'$ -di-O-p-nitrobenzoyl-ribofuranosyl)- β -cd.-uracil

6,1 g Bissilylverbindung des 5-Joduracils (16 mMol) wurden in 50 ml absolutem Dichloräthan gelöst und mit 7,12 g 1-O-Methyl-2-desoxy-3,5-di-p-nitrobenzoylribose (16 mMol) in 100 ml absolutem Dichloräthan versetzt. Nach Zugabe von 1,87 ml SnCl_4 (16 mMol) in 15 ml absolutem Dichloräthan wurde über Nacht gerührt. Nach erneutem Versetzen mit 0,94 ml SnCl_4 (8 mMol) in 10 ml absolutem Äthylenchlorid wurde weitere 6 Stunden gerührt. Dann wurde mit 0,5 l CH_2Cl_2 verdünnt, mit 200 ml NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und über Kieselgur abgesaugt. Das Kieselgur wurde gut ausgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei das Reaktionsprodukt auszukristallisieren begann. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Zucker mit Toluol herausgekocht. Das Nucleosid wurde aus Dioxan/Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute 4,73 g (45,3 % der Theorie) vom Schmelzpunkt $247 - 249^\circ \text{C}$.

- 7 -

1919307

Beispiel 72-Thio-5-cyano-cytidin-2'-desoxy-3',5'-ditoluylat

1,9 g 1-U-Methyl-2-desoxy-3,5-di-toluylribose (5 mMol) wurden in 70 ml absolutem Dichloräthan gelöst und mit 6,25 mMol der Bissilylverbindung des 2-Thio-5-cyano-cytosins in 5,8 ml absolutem Benzol versetzt. Nach Zugabe von 0,42 ml SnCl_4 (3,6 mMol) wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Der Rückstand wurde in Essigester gelöst und mit Aktivkohle gebläert. Das Nucleosid wurde durch Umfällen mit Essigester/Pentan vom Zucker befreit und aus Benzol/Cyclohexan umkristallisiert. Ausbeute: 505 mg weisse Nadeln (21 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 138-140° C.

Beispiel 85-Nitro-uridin-tribenzoyl

2,9 g 1-Acetyl-tribenzoylribofuranose (5 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan gelöst und mit 6,25 mMol der Bissilylverbindung des 5-Nitouracils in 3,16 ml absolutem Benzol versetzt. Nach Zugabe von 0,42 ml SnCl_4 (3,6 mMol) wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde wie in Beispiel 1 aufgearbeitet. Nach Abziehen des Lösungsmittels blieben 2,85 g eines weißen Schaumes zurück.

Kristallisation aus Methylenechlorid/Hexan lieferte 1,65 g weisse Nadeln (61,5 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 140° C.

1919307

Beispiel 92-Thio-1--aza-thymidin-tribenzoat

2,2 g 1-Acetyl-tribenzoyl-ribose (4,96 mMol), 6,25 mMol Bissilylverbindung des 2-Thio-6-aza-thymins in 7,9 ml absolutem Benzol und 0,42 ml SnCl_4 (3,6 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan 3 Stunden gerührt. Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde aus Äthanol kristallisiert. Man erhielt 2,41 g farblose Plättchen (82,6 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 170 - 177° C.

Beispiel 101-(1'-Desoxy-3',5'-di-O-p-toluyl-ribofuransyl)-5-jodo-uracil

5,34 g 1-O-Methyl-2-desoxy-3,5-di-toluylribose (10 mMol), 3,7 g Bissilylverbindung des 5-Joduracils sowie 1,18 ml SnCl_4 (10 mMol) wurden in 7,5 ml absolutem CH_2Cl_2 gelöst. Es wurde 1,5 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde abgekühlt und wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Der Rückstand wurde in Essigester gelöst und mit Aktivkohle geklärt.

Der Zucker wurde mit Pentan extrahiert und das Nucleosid aus Methanol kristallisiert.

Ausbeute: 1,6 g (27,4 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 193 - 194° C.

Beispiel 11c-Azauricintriacetat

1,39 g Tetraacetylribose (5 mMol), 6,25 mMol Bissilylverbindung des c-Azauracils in 5,54 ml absolutem Benzol sowie 0,42 ml SnCl_4 (3,6 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

009883/2196

- 9 -

BAD ORIGINAL

1919307

Das Rohprodukt - 1,4 g eines fast farblosen Öles - wurde aus Äthanol nach Zusatz eines Impfkristalles kristallisiert. Ausbeute: 968 mg farblose Nadeln (52,2 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 102 - 103° C.

Beispiel 12

6-Aza-thymidin-tribenzoat

2,5 g 1-Acetyl-2,3,5-tribenzoylribose (4,96 mMol), 6,25 mMol Bissilylverbindung des 6-Azathymins in 3,36 ml absolutem Benzol und 0,42 ml SnCl_4 (3,6 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels blieben 2,4 g einer weissen viskosen Masse zurück, die nach Umkristallisieren aus Äther/Äthanol einen Schmelzpunkt von 132 - 133° C besass. Ausbeute: 2,2 g (77 % der Theorie).

Beispiel 13

1-(2',3',4',5'-Tetra-acetyl-glucopyranosyl)-6-aza-uracil

1,95 g Pentaacetylglucose (5 mMol), 6,25 mMol Bissilylverbindung des 6-Azauracils in 3,95 ml absolutem Benzol sowie 0,42 ml SnCl_4 (3,6 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan 5 Stunden bei 60° C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Es blieben nach Abziehen des Lösungsmittels 1,59 g eines gelblichen Öles zurück. Aus dem Öl wurden durch Kristallisation aus Äthanol 1,26 g (56,8 % der Theorie) farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 206 - 207° C erhalten.

Beispiel 141-(1',3',5'-Tri-enzyl-arabinofuranosyl)-6-aza-uracil

2,51 g 1-Acetyl-2,3,5-tri-benzyl-arabinofuranose (5 mMol), 6,25 mMol Bissilylverbindung des 6-Azauracils in 3,95 ml absolutem Benzol sowie 0,42 ml SnCl_4 (3,6 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Der ölige Rückstand (2,43 g) wurde aus Methylenechlorid/Pentan kristallisiert. Man erhielt 0,7 g seidenglänzende lange Nadeln (27,2 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 123 - 124° C.

Beispiel 154-C-Methyl-5-jod-uridin-tribenzoat

2,5 g 1-Acetyl-tribenzoylribose (5 mMol) und 1,66 g 2,4-Dimethoxy-5-jod-pyrimidin (6,25 mMol) sowie 0,84 ml SnCl_4 (7,2 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan 4 Stunden gerührt. Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Nach Abziehen des Lösungsmittels blieben 3,3 g eines gelbgefärbten Öles zurück.

Kristallisation aus Äthanol lieferte 2,31 g (66,5 % der Theorie) weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 183 - 184° C.

Beispiel 16

Die Reaktion gemäss Beispiel 1 wurde in verschiedenen Lösungsmitteln und mit mehreren Katalysatoren durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Reaktionsausbeuten unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

191930

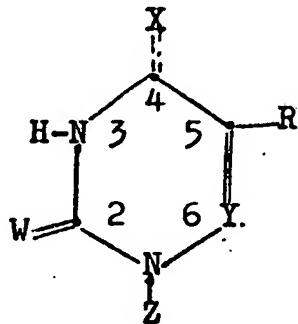
Lösungsmittel	Katalysat. F	Reaktionsbedingungen Zeit (5 min.) (°C)	Reste in % an Katalyse
Cl-CH ₂ -CH ₂ -Cl	SnCl ₄	4	20
CH ₃ CN	SnCl ₄	4	40
Dioxan	SnCl ₄	4	101
Tetrahydrofuran	SnCl ₄	3	65
Dimethylformamid	SnCl ₄	4	153
Benzol	SnCl ₄	6	80
Toluol	SnCl ₄	6	111
CS ₂	SnCl ₄	4	46
CCl ₄	SnCl ₄	4	77
Cl-CH ₂ -CH ₂ -Cl	ZnCl ₂	5	84
Cl-CH ₂ -CH ₂ -Cl	TiCl ₄	30	20
Chlorbenzol	AlCl ₃	6	132
Tetrachloroethan	PtCl ₄	5	146
CS ₂	BF ₃ -Et ₂ O	6	46

00988372196

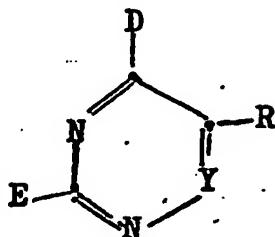
BAD ORIGINAL

P a t e n t a n s p r u c h

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, ein Halogenatom, eine Nitro- oder Nitrilgruppe, W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, X ein Sauerstoffatom oder die Gruppe N-B (mit B in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen), Y ein Stickstoffatom oder die Gruppe CH und Z einen geschützten Zuckerrest bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man das 1-Acyl- bzw. 1-O-Alkylderivat des geschützten Zuckers mit Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R und Y die oben genannte Bedeutung besitzen, D einen silylierten O- oder N-B-Rest, worin B dasselbe wie oben bedeutet, oder eine niedere Alkoxygruppe und E einen silylierten O- oder S-Rest oder eine niedere Alkoxygruppe bedeuten, in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators umgesetzt.